



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MOHANNA DAMASCENO ARBUÉS

**PERFIL ETIOLÓGICO DA MENINGITE BACTERIANA NO ESTADO DO
TOCANTINS.**

PALMAS (TO)

2018

MOHANNA DAMASCENO ARBUÉS

**PERFIL ETIOLÓGICO DA MENINGITE BACTERIANA NO ESTADO DO
TOCANTINS.**

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Tocantins para obtenção do título de Mestre.

Orientador (a): Dr^a Poliana Guerino Marson

PALMAS (TO)

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

A667p Arbués, Mohanna Damasceno.
Perfil Etiológico da Meningite Bacteriana no Estado do Tocantins. /
Mohanna Damasceno Arbués. – Palmas, TO, 2018.
82 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal do Tocantins
– Câmpus Universitário de Palmas - Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em
Ciências da Saúde, 2018.

Orientadora : Poliana Guerino Marson

1. Etiologia . 2. Diagnóstico laboratorial. 3. Tratamento. 4. Epidemiologia. I.
Título

CDD 610

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mohanna Damasceno Arbués

PERFIL ETIOLÓGICO DA MENINGITE BACTERIANA NO ESTADO DO TOCANTINS.

Dissertação apresentada ao Mestrado Profissional em
Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Tocantins para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em: 26 / 09 / 2018.

BANCA EXAMINADORA

Poliana Guerino Marson

Dr.^a. Poliana Guerino Marson

Orientadora

Instituição: Universidade Federal do Tocantins (UFT).

Glêndara

Dr.^a. Glêndara Aparecida de Souza Martins

Examinadora Interna

Instituição: Universidade Federal do Tocantins (UFT).

Aline Aires Aguiar

Dr.^a. Aline Aires Aguiar

Examinadora Externa

Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC).

*Dedico este trabalho a mim mesma, que mereço
mais esta vitória, pois mesmo diante de tantos
obstáculos enfrentados nesta jornada, não
desisti desta grande conquista.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me dar sempre força e determinação para seguir em busca dos meus sonhos e objetivos, mesmo diante de tantos obstáculos.

A minha orientadora, Poliana Guerino Marson, pelo incentivo e cobranças necessários para a efetivação desse estudo.

Ao Laboratório de Saúde Pública do estado do Tocantins, representado por sua diretora Márcia Cristina Alves Brito Lobato, que possibilitou a execução desse estudo.

Aos amigos e colaboradores que de alguma forma auxiliaram na melhoria deste trabalho, lendo, sugerindo, questionando e etc. com certeza a contribuição de cada um foi importante para o resultado final.

A todos o meu sincero e grato,

Obrigada!

“Se o conhecimento pode criar problemas, não será através da ignorância que os resolveremos”.

Isaac Asimov

RESUMO

A meningite bacteriana continua sendo um problema de saúde pública no Brasil, estudá-la em todos seus aspectos faz com que as chances de intervenções possam ser descobertas a fim de diminuir seus altos índices de mortalidade e sequelas dentre as pessoas acometidas. O presente trabalho teve por finalidade caracterizar o perfil etiológico da meningite bacteriana no estado do Tocantins, no período de 2010 a 2017, através de um estudo retrospectivo, transversal, de natureza quantitativa, realizado a partir de dados provenientes do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Tocantins (LACEN-TO), em relação à realização de culturas de líquido cefalorraquidiano (LCR) para o diagnóstico laboratorial de meningite bacteriana. Este estudo constatou que foram realizadas 2041 culturas de LCR e um baixo crescimento microbiológico dentre elas. O grupo bacteriano com maior crescimento dentre as culturas positivas foram o *Staphylococcus* coagulase negativos (SCN), principalmente o *S. epidermidis*. Dentre as bactérias de importância a saúde pública, a de maior incidência foi *Streptococcus pneumoniae* (sorotipo 3 e 19A), acometendo principalmente indivíduos do sexo masculino e as faixas etárias abaixo de 60 anos, não havendo distinção considerável entre crianças, adolescentes e adultos, seguido de *Neisseria meningitidis* (sorogrupo C) e *Haemophilus influenzae* (sorotipo b); a maioria dos sorotipos de *S. pneumoniae* apresentaram susceptibilidade aos antimicrobianos, exceto sorotipo 19A, que apresentou multirresistência. Assim, o principal agente etiológico da meningite bacteriana no estado do Tocantins, de importância a saúde pública, no período estudado foi o *Streptococcus pneumoniae*, porém devido à baixa positividade de culturas e isolamento desses agentes, é necessário que haja melhorias no diagnóstico laboratorial dessa doença desde o ato da punção, para minimizar o crescimento de bactérias da microbiota, à liberação de resultados, inclusive introdução de novas tecnologias, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que poderá diminuir o tempo de resposta do resultado e aumentar o conhecimento da etiologia deste agravo, devido sofrer menos influência em relação a qualidade de amostra e tempo de processamento.

Palavras-chave: Perfil etiológico. Meningite bacteriana. Tocantins. Diagnóstico. LCR.

ABSTRACT

The bacterial meningitis is still a public health problem in Brazil, studying it in all its aspects causes that the chances of interventions can be discovered in order to reduce their high mortality rates and sequelae among people affected. The present study aimed to characterize the etiological profile of bacterial meningitis in the state of Tocantins, from 2010 to 2017, through a retrospective cross-sectional study of a quantitative nature, based on data from the Central Laboratory of Public Health of the State of Tocantins (LACEN-TO), in relation to cerebrospinal fluid cultures (CSF) for the laboratory diagnosis of bacterial meningitis. This study found that 2041 cultures of CSF and low microbiological growth were performed among them. The bacterial group with the highest growth among the positive cultures were coagulase negative *Staphylococcus* (SCN), mainly *S. epidermidis*. Among the bacteria of public health importance, *Streptococcus pneumoniae* (serotype 3 and 19A) was the most prevalent, affecting mainly male individuals and the age groups below 60 years, with no significant distinction among children, adolescents and adults, followed *Neisseria meningitidis* (serogroup C) and *Haemophilus influenzae* (serotype b); the majority of serotypes of *S. pneumoniae* showed antimicrobial susceptibility, except for serotype 19A, which presented multiresistance. Thus, the main etiological agent of bacterial meningitis in the State of Tocantins, of importance to public health, during the period studied was *Streptococcus pneumoniae*, but due to the low positivity of cultures and isolation of these agents, it is necessary to have improvements in the laboratory diagnosis of this disease since the puncture act to minimize the growth of bacteria in the microbiota, the release of results, including introduction of new technologies, such as polymerase chain reaction (PCR), which may decrease the response time of the result and increase knowledge of the etiology of this less influence on sample quality and processing time.

Keywords: Etiologic profile. Bacterial meningitis. Tocantins. Diagnosis. CSF.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Alterações laboratoriais encontradas no LCR para meningite bacteriana	25
Quadro 2 – Tratamento farmacológico empírico da meningite bacteriana	27
Quadro 3 – Tratamento farmacológico conforme agente etiológico para meningite bacteriana	28
Figura 1 – Fluxograma do diagnóstico laboratorial da meningite bacteriana no Tocantins....	32
Figura 2 – Culturas de LCR realizadas de 2010 a 2017	34
Figura 3 – Espécies de <i>Staphylococcus</i> coagulase negativos em culturas de LCR.....	37
Figura 4 – Microrganismos fastidiosos em culturas de LCR de 2010 a 2017.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Microrganismos isolados em culturas de LCR de 2010 a 2017	36
Tabela 2 – Distribuição de <i>S. pneumoniae</i> por faixa etária e sexo	39
Tabela 3 – Resultados de TSA de cepas de <i>S. pneumoniae</i> de 2010 a 2017	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANTIB.	Antibióticos
Anti-Hib	Anti- <i>Haemophilus influenzae</i> Sorotipo <i>b</i>
BGNF	Bacilo Gram Negativo Não Fermentador
BGP	Bacilo Gram Positivo
CEF	Ceftriaxona
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CLI	Clindamicina
CLO	Clorafenicol
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DTP	Difteria, Tétano e Pertussis (Vacina)
Enterobac.	Enterobactérias
EPI	Equipamento de Proteção Individual
ERI	Eritromicina
<i>E. ssp.</i>	<i>Enterococcus ssp.</i>
EUA	Estados Unidos da América
GAL	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
<i>Hi</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> Sorotipo <i>b</i>
I	Intermediário
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-1	Interleucina 1
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LEV	Levofloxacina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MO ni	Microrganismos Não Identificados
MO outros	Outros Microrganismos
MS	Ministério da Saúde
<i>N.m.</i>	<i>Neisseria meningitides</i>
NT	Não Testado

PEN	Penicilina
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PCV-10	Vacina Pneumocócica 10 Valente
PNI	Programa Nacional de Imunização
R	Resistente
RIF	Rifampicina
S	Sensível
SESAU	Secretaria da Saúde
SCN (<i>Scn</i>)	<i>Staphylococcus</i> coagulase negativo
SHIC	Síndrome da Hipertensão Intracraniana
SINAN	Sistema Nacional de Agravos de Notificação
SNC	Sistema Nervoso Central
<i>S.pn.</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
SUT	Sulfametaxazol/Trimetropim
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TET	Tetraciclina
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TSA	Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos
UFT	Universidade Federal do Tocantins
VAN	Vancomicina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 Aspectos Gerais da Meningite	16
2.2 Meningite Bacteriana	17
2.2.1 Fisiopatologia	17
2.2.2 Quadro Clínico	18
2.2.3 Meningite Bacteriana por <i>Neisseria meningitidis</i>	18
2.2.4 Meningite Bacteriana por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	21
2.2.5 Meningite Bacteriana por <i>Haemophilus influenzae</i>	22
2.2.6 Diagnóstico Laboratorial da Meningite Bacteriana.....	24
2.2.7 Tratamento da Meningite Bacteriana	25
2.2.8 Epidemiologia da Meningite Bacteriana	29
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo Geral	31
3.2 Objetivos Específicos	31
4 METODOLOGIA	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICES	50
ANEXOS	75

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, B. M. et al. Interpretando o líquido – como dados epidemiológicos podem ajudar no raciocínio clínico. **Revista Médica da UFPR**. v. 3, n. 1, p. 13-18, 2016.
- ANDRADE, A.L. et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. **J. Vaccine**. v. 30, n. 10, p. 1901-9, 2012.
- BRASIL. **Doença meningocócica e outras meningites**. In: Guia de vigilância epidemiológica. vol. único. Brasília, 2017, p.41-84. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>>. Acesso em 13 de jul. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 12 dez. 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 13 ago. 2016.
- BROWER M.C.; TUNKEL, A.R.; VAN DE BEEK, D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. **Clin. Microbiol. Rev.** v. 23, p. 467-492, 2010.
- COMAR, S. R. et al. Análise citológica do líquido cefalorraquidiano. **Estud. Biol.** Jan/dez; v. 31, p. 93-102, 2009.
- CORLESS, C. E. et al. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. **J Clin Microbiol.** v. 39, n. 4, p. 1553-1558, apr, 2001.
- DAVIS, L. E. **Infecções do Sistema Nervoso Central**. In: WEINER, W. J.; GOETZ, C. G. Neurologia para o não-especialista. 4. ed. São Paulo: Santos, 2003, cap. 24, p. 397-401.
- DAZZI, M. C.; ZATTI, C. A.; BALDISSERA, R. Perfil dos casos de meningite ocorridas no Brasil de 2009 à 2012. **Revista Uningá**. v. 19, n. 3, p. 33-36, set, 2014.
- DE FILIPPIS, I. et al. Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup B in Brazil. **Plos One** www.plosone.org. v. 7, n 3, p. 1-10, 2012.

DE FILIPPIS, I. Quest for a broad-range vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup B: implications of genetic variations of the surface-exposed proteins. **Journal of Medical Microbiology**, n. 58, p. 1127-1132, 2009.

DEVINSKY, O. et al. Infecções do SNC. In: DEVINSKY, O. **Manual do residente em neurologia**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001, p. 197-209.

DIAS, F. C. F. et al. Meningite: aspectos epidemiológicos da doença na região norte do Brasil. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 46-49, 2017.

DULLIUS, C.R.; ZANI, L.; CHATKIN, J.M.; Cobertura vacinal pneumocócica teórica: análise de sorotipos isolados de pacientes internados em hospital terciário. **J. Brasileiro de Pneumologia**. Ahead of print: 0-0, 2018.

FARHAT, C.K. Meningites bacterianas purulentas. In: FARHAT C.K. et al. **Infectologia pediátrica**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 1999, p. 89-103.

FARIA, S.M.; FARHAT, C.K. Meningites bacterianas. **J Pediatr**. v. 75, p. 46-56, 1999.

FERREIRA, A. W.; MORAES, S. L. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes: correlação clínico-laboratoriais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 477p.

GORLA, M. C. et al. Surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive cases in Brazil from 2009 to 2016. **Journal of Medical Microbiology**. p. 1-7, 2018.

HULLEY, S.B. et al. **Delineando a pesquisa clínica: Uma abordagem epidemiológica**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 384p.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo demográfico do Tocantins**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/to/panorama>. Acesso em: 09 set. 2018.

KLEIN, J. O.; MARCY, S. M.; Bacterial sepsis and meningitis. In: REMINGTON, J.S., KLEIN, J.O. **Infectious diseases of the fetus and newborn infant**. 2 ed. Philadelphia: W B Saunders, 1983, p. 679-735.

KLIEGMAN, R. M. et al. **Nelson tratado de pediatria**. 20 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 3896p.

KONEMAN, E. W. Introdução à microbiologia: Parte II: Indicações para colheita, transporte, processamento, análise e informe de cultivos obtidos a partir de amostras de fontes específicas. In: KONEMAN, E.W. et. al. **Diagnóstico microbiológico**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 125-176.

LEITE, C.R. et al. Clinical and bacteriological characteristics of invasive pneumococcal disease after pneumococcal 10-valent conjugate vaccine implementation in Salvador, Brazil. **Braz J Infect Dis**. v. 20, n. 1, p. 56-60, 2016.

MACHADO, L. R.; GOMES, H. R. Processos infecciosos do sistema nervoso. In: NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A neurologia que todo médico deve saber**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 205-234.

MANTESE, O. C. et al. Perfil etiológico das meningites bacterianas em crianças. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 6, p. 467-474, 2002.

MANTESE, O.C. et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of pneumococcus in children: analysis of 9 years. **J Pediatr**. v. 85, n. 6, p. 495-502, 2009.

MEDEIROS, M. I. C. et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from patients in the northeastern macroregion of São Paulo state, Brazil, 1998-2013. **Journal Bras. Patol. Med. Lab**. v. 53, n. 3, p. 177-182, june 2017.

MILLER, J. R.; JULBERT, B. Infecções bacterianas. In: ROWLAND, L. P. **Merritt: tratado de neurologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, cap. 21, p. 86-93.

MODI, G. B. et al. Bacteriological profile of pyogenic meningitis in tertiary care hospital, ah Medabad. **National Journal of Medical Research**. vol 2, n. 3, p. 313-316, sept 2012.

MORRIS, J. H. Sistema nervoso. In: KUMAR, V.; COTRAN, R. S.; ROBBINS, S. L. **Patologia Básica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, p. 572-596.

MOTT, M. et al. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **Int Journal**

Infect Dis. v. 20, p. 47-51, 2014.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica.** 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 848p.

NITRINI, R. Princípios Fundamentais. In: NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A neurologia que todo médico deve saber.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2003, p. 5-54.

OPLUSTIL, C. P. et al. **Procedimentos básicos em microbiologia clínica.** 3 ed. São Paulo: Sarvier, 2010. 530p.

PNI. Programa Nacional de Imunização (PNI). **Calendário nacional de vacinação.** Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/pni/>. Acesso em: 15 de set. de 2018.

REQUEJO, H. I. Z. Introdução. In: REQUEJO, H. I. Z. **A meningite meningocócica no mundo: dois séculos de história das epidemias.** São Paulo: Edições Inteligentes, 2005, p. 9-25.

ROBBINS, S. L; CONTRAN, R.S. **Patologia: base patológica das doenças.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458p.

ROSENSTEIN, N. E. et al. Meningococcal disease. **New England Journal of Medicine,** Waltham, Mass., v. 344, n. 18, p. 1378-1388, May 2001.

ROSENSTEIN, N.E. et. al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. **J Infect Dis.** v. 6, p. 1894-1901, 1999.

ROSSI, P. G, et.al. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of a integrated surveillance system. **BMC Infectious Diseases.** p. 9-13, 2009.

ROSSONI, A. M. O. et. al. Acute bacterial meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* resistant to the antimicrobiana agentes and their serotypes. **Arq. Neuropsiquiatr.** v. 66, p. 509-515, 2008.

SALGADO, M. M. et. al. Evolution of bacterial meningitis diagnosis in Sao Paulo State – Brazil and future challenges. **Arq. Neuro. Psiquiatric.** v. 71, p. 672-676, 2013.

SILVA, W. A. et. al. Epidemiological profile of acute bacterial meningitis in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. vol. 43, n. 4, p. 455-457, jul-ago, 2010.

STRELOW, V. L.; VIDAL, J. E. Invasive meningococcal disease. **Arq, Neuropsiquiatr**. vol. 71, p. 653-658, 2013.

TAHA, M.K. Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. **J Clin Microbiol**. v. 38, p. 855-857, 2000.

THIGPEN, M. C. et.al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. **The New England Journal of Medicine**. May: 364; 21, 2011.

THOMSON, RB; MILLER , J.M. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editors. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington; p. 286-330, 2003.

TORTORA, G. J. Microbiologia. In: TORTORA, G. J; FUNKE, B. R; CASE, C.L. **Doenças microbianas do sistema nervoso**. 10 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012, p. 610-636.

TRABULSI, L.R.; ALTERNHUM, F. **Microbiologia**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 718p.

VERANI, J.R.; DOMINGUES, C. M.; DE MORAES, J.C. Brazilian pneumococcal conjugate vaccine effectiveness study group. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. **Vaccine**. v. 33, p. 6145-6148, 2015.

VIEIRA, A. C. et al. *Streptococcus pneumoniae*: a study of strains isolated from cerebrospinal fluid. **Jornal de Pediatria**. vol. 83, n. 1, p.71-78, 2007.

VIEIRA, Sonia. **Introdução à Bioestatística**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. 345p.

WEIL-OLIVIER, C.; GAILLAT, J. Can the success of pneumococcal conjugate vaccines for the prevention of pneumococcal diseases in children be extrapolated to adults? **Vaccine**. v. 32, p. 2022-2026, 2014.